



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Inflamación, Citokinas y Trastorno de la Conducta
Alimentaria antes de su primer tratamiento: estudio
controlado

Inflammation, Cytokines, and Eating Disorder Before their
First Treatment: A Controlled Study

Autor: D. Jesús García García

Directora: D^a. Andrés Gómez del Barrio

Codirector: D. Mayte García Unzueta

Santander, junio 2020

INDICE

Resumen/abstract.....	Página 4
1. Introducción.....	Páginas 5-11
1.1 Epidemiología.....	Páginas 6-7
1.2 Etiopatogenia.....	Páginas 7-10
1.3 Objetivos del estudio.....	Páginas 10-11
2. Material y métodos.....	Páginas 12-14
2.2 Población de estudio.....	Página 11
2.3 Determinaciones analíticas.....	Páginas 12-13
2.4 Cuestionario evaluación psicopatológica.....	Páginas 13-14
2.5 Análisis estadístico.....	Páginas 14
3. Resultados.....	Páginas 15 -22
3.1 Características clínicas, sociodemográficas y antropométricas.....	página 15-16
3.2 Marcadores analíticos e inflamatorios.....	páginas 16-22
4. Discusión.....	Páginas 23-31
4.1 Limitaciones y puntos positivos del estudio.....	Página 30-31
5. Conclusión.....	Páginas 32
6. Bibliografía.....	Página 33-36

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AN: anorexia nerviosa.
- AN-R: anorexia nerviosa perfil restrictivo.
- AN-P: anorexia nerviosa perfil purgativo.
- BN: bulimia nerviosa.
- DE: desviación estándar.
- EDI: Eating disorders Inventory.
- Eje HPA: eje hipotálamo-hipofisario-adrenal
- IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1
- IL-6: interleuquina 6
- IL-10: interleuquina 10
- IL-1b: interleuquina 1 beta
- Linfocito TH: linfocito T helper
- PCR: Proteína C reactiva
- SI: sistema inmune.
- TAtr: trastorno por atracones.
- TCA: trastornos de la conducta alimentaria.
- TCAE: trastorno de la conducta alimentaria especificado.
- THC: tetrahidrocannabinol

RESUMEN

Objetivo: la importancia del sistema inmune y la inflamación en la patogénesis de numerosas entidades psiquiátricas está cada vez más aceptada, asociada a variaciones en los niveles de distintas moléculas implicadas en el proceso inflamatorio. Sin embargo, la evidencia de estas alteraciones en los trastornos de la conducta alimentaria aún no está clara.

Métodos: medimos la concentración sérica de 4 citoquinas y otros marcadores de inflamación inespecíficos en una muestra de 48 casos divididos según su género y diagnóstico, con un tiempo de evolución de enfermedad menor de 2 años y antes de recibir el primer tratamiento; y lo comparamos con una muestra de 30 controles pareados por edad y estatus socioeconómico, sanos y sin tratamientos de base.

Resultados: se encontraron diferencias significativas en los niveles de IL-6 y de IL-1b entre los casos y controles en la muestra total. También hallamos elevaciones de IL-10 en los casos-mujeres comparados con controles sanos; así como niveles más reducidos de IL-6 en los casos-varones frente a los casos-mujeres. La muestra de casos-varones frente a los controles muestra diferencias en los niveles de IL-6 e IL-1b, encontrándose significativamente más bajos.

Conclusión: nuestros resultados apuntan a la existencia de mecanismos de desregulación inmunitaria subyacentes en el desarrollo y la evolución de los TCA. El papel definitivo que juega, así como los factores que lo determinan requiere de estudios futuros centrados en evaluar el papel que la inflamación sobre su evolución y pronóstico.

Palabras clave: inflamación; citoquinas; sistema inmune; trastornos de la conducta alimentaria; anorexia nerviosa.

Keywords: inflammation; cytokines; immune system; eating disorders; anorexia nervosa.

1.INTRODUCCIÓN

Conocemos los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) como un conjunto de síndromes diferentes caracterizados por la alteración persistente en el comportamiento alimentario, lo cual lleva a una alteración en el consumo o en la absorción de los alimentos, causando un deterioro significativo de la salud física o del funcionamiento psicosocial. Según la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación estadounidense de psiquiatría (DSM-V), los síndromes que se incluyen bajo este término son la anorexia nerviosa, el trastorno evitativo/restrictivo de la ingesta alimentaria, los trastornos por atracón, la pica, la bulimia nerviosa y los trastornos por rumiación, así como otros trastornos no especificados de la conducta alimentaria. Se trata por tanto de una serie de cuadros diferentes que se engloban bajo el mismo término de TCA, porque se cree que las distintas entidades comparten origen y mantenimiento, ya que a lo largo de los años unas pueden evolucionar hacia otros tipos (1,2).

Las dos entidades más relevantes son la anorexia y la bulimia nerviosas, en las cuales nos centraremos en este trabajo. Sin embargo, existen diferentes tipos dentro de los TCA, que también comentaremos:

- La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno psiquiátrico grave que se caracteriza por una ingesta restringida de alimentos y otros comportamientos inapropiados (p. ej., vómitos autoinducidos, uso indebido de laxantes, ejercicio excesivo), acompañado de un miedo intenso a los alimentos y al aumento de peso e insatisfacción corporal (3).
- La bulimia nerviosa (BN) puede ocurrir con un peso normal o elevado (si el peso es inferior al umbral para la bulimia nerviosa, entonces se diagnostica la anorexia nerviosa con un subtipo de purga compulsiva como especificador). La BN se caracteriza por episodios recurrentes de atracones (es decir, comer grandes cantidades con pérdida de control) y comportamientos compensatorios para prevenir el aumento de peso. El comportamiento compensatorio más común es el vómito autoinducido, pero también se usa el uso inapropiado de medicamentos, el ayuno o el ejercicio extremo. Estos comportamientos son impulsados por una autoevaluación negativa relacionada con el peso, la forma del cuerpo o la apariencia (3).
- Trastorno por atracones: se caracteriza por episodios recurrentes y angustiantes de atracones, con menos comportamientos compensatorios que en la bulimia nerviosa. Tanto bulimia como el trastorno nervioso y de atracones suele ir acompañado de obesidad (30–45%) o conducir a ella (10–45%)(1).
- Otros trastornos de la conducta alimentaria o de la ingesta especificado (DSM-5 e ICD-11) son una categoría residual que incluye sujetos que no cumplen todos los criterios del trastorno alimentario.
- Otros trastornos alimentarios.
 - El trastorno de ingesta de alimentos restrictivos de evitación ahora se reconoce como un trastorno neutral para la edad en el DSM-5 y la CIE-11.

Los síntomas centrales son la evitación o restricción de alimentos (en relación con el volumen o la variedad), junto con uno o más de los siguientes: pérdida de peso o crecimiento vacilante, deficiencias nutricionales, dependencia de la alimentación por sonda o suplementos nutricionales para una ingesta suficiente y deterioro psicosocial. Los síntomas pueden surgir en el contexto de una ausencia general de interés en los alimentos y la alimentación, la selectividad alimentaria basada en la sensibilidad sensorial y el miedo a las consecuencias negativas de comer relacionadas con experiencias adversas como asfixia o vómitos (1,3).

- La pica implica comer sustancias no nutritivas o no alimentarias para un período de un mes o más. Los principales factores desencadenantes son el sabor de la sustancia, el aburrimiento, la curiosidad o la tensión psicológica(1).
- El trastorno de la rumiación implica la regurgitación de los alimentos después de comer en ausencia de náuseas, arcadas involuntarias o asco (1).

Las comorbilidades psiquiátricas son la norma en personas con trastornos alimentarios (> 70%). Las más comunes incluyen trastornos del estado de ánimo y ansiedad, trastorno del desarrollo neurológico, trastornos por consumo de alcohol y sustancias y trastornos de la personalidad.

Personas con diabetes tienen una mayor prevalencia de trastornos alimentarios. Asociaciones bidireccionales entre trastornos alimentarios y trastornos autoinmunes como celíacos y enfermedad de Crohn han sido documentadas (1).

1.1 Epidemiología

Los trastornos de la conducta alimentaria se encuentran entre las enfermedades más frecuentes en adolescentes y mujeres jóvenes de los países occidentales. Se han relacionado con una alta morbilidad, así como con una mortalidad significativa, constituyendo un problema de salud pública por su curso clínico prolongado y su tendencia a la cronificación (4–6).

La prevalencia de los distintos TCA se estima entorno a un 5-10% de la población, siendo la prevalencia de la anorexia nerviosa entre el 0,5-1% de las mujeres adolescentes de los países occidentales; mientras que la prevalencia de la bulimia nerviosa es mayor, entre el 2-4% (2,7).

A nivel mundial, la relevancia de los trastornos alimentarios ha aumentado en un 25%, pero solo alrededor del 20% de las personas afectadas están recibiendo tratamiento. La duración del trastorno alimentario no tratado antes del inicio del primer tratamiento es variable, pero más corta para la anorexia nerviosa que para la bulimia nerviosa o el trastorno por atracón, y más cortos para niños que para adolescentes o adultos (3).

Los TCA son enfermedades típicas del sexo femenino, siendo la relación de prevalencia entre mujeres y varones de 10:1. Cada vez es más común la presentación de estas enfermedades en edades atípicas (niños o mayores de 40-50 años), pero la presentación más frecuente es el inicio durante la adolescencia para la anorexia nerviosa, mientras que la bulimia nerviosa suele tener un comienzo un poco más tardío, durante la tercera década de la vida (2,8,9).

El tratamiento de la AN es complejo y multidisciplinario. Se trata de un proceso que incluye rehabilitación nutricional, psicoterapia, psicofarmacoterapia y el tratamiento de complicaciones médicas que aparecen durante la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el trasfondo psicológico que caracteriza esta enfermedad a menudo es difícil de modificar. Un gran número de los estudios han admitido que la identificación temprana de las características pronósticas tienen un resultado significativo en la terapéutica estrategia y resultado de la enfermedad, que puede conducir a una intervención más efectiva (8–10).

1.2 Etiopatogenia

La etiopatogenia de los trastornos de la conducta alimentaria es compleja y multifactorial. Tanto factores socioculturales (el estándar de belleza social, dietas, ejercicio excesivo), como personales y familiares (adolescencia, rasgos de personalidad, abusos en la infancia) tienen un papel muy importante en el desarrollo y evolución de estos (8).

Sin embargo, desde hace años, ha tomado especial relevancia la influencia de factores biológicos que parecen también estar fuertemente implicados en la patogénesis de estos trastornos (4–6,10).

Algunos de estos factores biológicos tienen un papel conocido desde hace tiempo, como lo es por ejemplo la genética. La predominancia de los TCA en el sexo femenino, sumada a la existencia de un acúmulo familiar de patología de la conducta alimentaria u otras patologías psiquiátricas asociadas, como los trastornos de ansiedad, los trastornos de la personalidad o la depresión nos lleva a pensar en la posible existencia de una predisposición genética que facilite el desarrollo de la enfermedad (11,12).

La importancia del sistema inmune (SI) en la patogénesis de estos trastornos y otras patologías mentales está siendo cada vez más aceptada. Se habla de una alteración inflamatoria como consecuencia de una disfunción inmunitaria, cuyos potenciales contribuidores serían el estrés oxidativo, estrés fisiológico y psicológico, cambios en la microbiota intestinal y modificaciones en la médula ósea, que alterarían la producción de citoquinas (6,13).

Las citoquinas (citocinas o citokinas) son proteínas responsables de la comunicación intercelular, que contribuyen principalmente en la respuesta inmunitaria e inflamatoria, ya sea regulando otras células del sistema inmune (inducen la activación de receptores específicos de membrana, ejercen funciones de proliferación y diferenciación celular, median la quimiotaxis, modulan la secreción de inmunoglobulinas, etc) o bien mediante funciones efectoras propias en determinados casos. Son producidas por múltiples tipos celulares, recibiendo diferente nombre en función de la célula que las produzca, siendo las

más importantes las interleuquinas, producidas por los leucocitos (principalmente linfocitos TH y macrófagos), además de las adipoquinas que se producen en el tejido adiposo (14,15).

Estas citoquinas producidas en la periferia del organismo pueden acceder al cerebro por vías humores, neurales y celulares, y por tanto, tener un efecto sobre el estado mental, incluido el aprendizaje, la memoria, el afecto y el comportamiento a través de varios mecanismos fisiopatológicos. Estos mecanismos incluyen una influencia en el metabolismo y la transducción de señales de neurotransmisores, la modulación de sistemas neuroendocrinos como el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), la inducción de la liberación de hormonas involucradas en la alimentación y el apetito, y un impacto en la producción de neurotransmisores, la plasticidad y neurogénesis (10,13).

Alteraciones en la concentración de citoquinas han sido relacionadas con numerosos procesos patológicos, como la obesidad, la diabetes, la depresión, la esquizofrenia y los TCA (5).

El papel de estas moléculas en los TCA se ha estudiado durante las dos últimas décadas. Numerosos estudios han demostrado valores elevados de algunas citoquinas, mientras que otros han encontrado las mismas citoquinas normales o disminuidas. Es decir, hay una clara inconsistencia en los resultados (16).

Los más recientes metaanálisis, muestran conclusiones muy parejas en cuanto a las citoquinas clásicamente estudiadas. Por un lado, Dalton confirma niveles elevados de TNF alfa e IL-6 en AN, comparado con niveles normales en BN y controles sanos. Además, no haya diferencias significativas entre IL-1beta y TNF-alfa (10). Mientras que, en un metaanálisis anterior, Solmi, encontraba resultados similares, pero también describía una elevación en la concentración de IL-1beta en sujetos con AN en comparación con BN y controles sanos (17).

Otros estudios publicados con posterioridad a estos metaanálisis continúan describiendo alteraciones y concluyendo el papel disfuncionante del SI en estos trastornos, pero los resultados continúan siendo heterogéneos (4,18,19). Sin embargo, frecuentemente están saliendo nuevos estudios en los que se miden cada vez diferentes citoquinas en pacientes AN comparados con sujetos control, encontrándose nuevas alteraciones. Por ejemplo, elevaciones de la IL-2 a la vez que el TNF-alfa disminuido (19), disminuciones de IL-7 en 3 grupos diferentes de AN (AN restrictiva, AN purgativa y AN recuperadas) en comparación con sujetos con delgadez constitucional, obesos sanos y controles de peso normal(20); otros estudios han encontrado valores de IL-15 y VCAM-1 elevados también en pacientes AN comparados con sujetos sanos (7). Es decir, que sigue habiendo una heterogeneidad clara de los resultados.

Lo que parece claro, es la presencia de concentraciones elevadas de IL-6 , TNf-alfa (10,17,21) e IL-1beta en sujetos con anorexia nerviosa, además de otros marcadores inflamatorios como es la PCR (proteína C reactiva).

Algo importante es que existen diversos factores, como el IMC (índice de masa corporal), el hábito tabáquico, la toma de medicación, etc, que pueden influir en la concentración de diversas citoquinas, por lo que se tratan de factores de confusión para este tipo de estudios y mediciones.

Además, parece cada vez más claro que las citoquinas desempeñan un rol importante en la salud mental y en la fisiopatología de los trastornos mentales, incluidos algunos altamente comórbidos con los TCA como son la depresión y la ansiedad (5,18,22).

El estrés puede inducir la liberación y el incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias (23). El mecanismo de cómo ocurre esto no está del todo claro. No obstante, lo que sí queda claro es que la presencia de depresión y ansiedad, ambas muy comórbidas en los TCA, puede contribuir a la elevación de estas citoquinas.

En las últimas décadas se han descrito alteraciones en la activación de la respuesta inflamatoria a varios niveles en pacientes con depresión. Aumentos de IL-6, IL-1, TNF-alfa han sido descritos, así como de la PCR y de la activación de factores nucleares señalizadores de la cascada inflamatoria. Por otro lado, se han correlacionado los niveles de estos factores con la severidad de la depresión y su respuesta al tratamiento (13).

No obstante, no hay estudios previos que analicen el potencial impacto de los síntomas de la depresión en la AN (24). La comorbilidad entre depresión y AN es de aproximadamente un 40%, por lo tanto, no está claro si la alteración de las citoquinas observadas en pacientes con AN se debe a la propia AN o a los síntomas de trastornos comórbidos como depresión y ansiedad.

Por lo tanto, podemos concluir que el rol de las citoquinas en TCA parece ser relevante, pero se trata de algo complejo. La alteración en la concentración de estas, no solo se ve influida por factores biológicos como son la edad y el peso, tratamiento previo, hábito tabáquico, sino que también parece estar implicada la sintomatología ansiosa/depresiva, el estrés psicológico y demás patología psiquiátrica (13)

Por esto, en la mayoría de los estudios no solo se pareo la muestra por edad e IMC, sino que también se recogen numerosos cuestionarios psicológicos, la medicación y la patología concomitante (19,24).

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son importantes y prometedoras. La elevación de estas citoquinas en pacientes con AN en comparación con sujetos sanos, demuestra el posible potencial biomarcador que tienen estas moléculas en AN. Sin embargo, como parecen estar elevadas también en otras patologías psiquiátricas, podrían no tratarse de marcadores específicos para la AN, sino un marcador no específico de la gravedad general de la enfermedad o la respuesta al tratamiento (10).

Además, cabe la posibilidad de encontrar nuevos tratamientos etiológicos, como anticuerpos monoclonales bloqueadores de alguna citoquina (24).

Por lo tanto, ante la posibilidad de entender mejor la patogenia, la posibilidad de poder disponer de marcadores que ayuden al diagnóstico o a monitorizar el proceso de la enfermedad y la posibilidad de poder encontrar posibles tratamientos etiológicos, queda patente porque es importante continuar investigando en esta línea.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios y metaanálisis muestran un alto grado de heterogeneidad, y que esto se debe a los factores de confusión identificados y a la diferente metodología, lo más importante es llevar a cabo estudios que incluyan pacientes

con evolución corta de la enfermedad, sin tratamiento previo, controlando el uso de medicación, la influencia del IMC, el sexo y la comorbilidad psiquiátrica.

En este estudio, valoraremos todo ello, en concreto además otros factores importantes, como la edad y el tiempo de evolución de enfermedad (sin haber sido diagnosticada ni tratada), lo que podría resultar determinante en el resultado, pero, sin embargo, en ningún estudio se ha tenido en cuenta. Desde hace años es conocido que el diagnóstico e intervención temprana mejoran el pronóstico de los TCA (9).

Obviamente, fisiopatológicamente, no es lo mismo una AN evolucionada y tratada durante 15 años, que una de recién debut sin tratamiento. El hecho de tratarse de un estudio realizado con pacientes antes de su primer tratamiento y pareado por edad es una de las claves de nuestro estudio.

Además, pretendemos incluir en la muestra a estudio un grupo de enfermos varones y sus controles pareados, ya que, hasta la fecha, no existe publicaciones que hayan estudiado específicamente a varones.

Objetivos del estudio

- Analizar los niveles de las principales citoquinas y parámetros de inflamación en una muestra de pacientes con un TCA sin tratamiento previo comparándolos con un grupo control de personas sanas pareadas por edad, sexo y nivel socioeconómico.
- Analizar los niveles de las principales citoquinas y parámetros de inflamación en una submuestra de pacientes con un TCA sin tratamiento previo y de corta evolución (menos de dos años) compuesta por mujeres con anorexia nerviosa, bajo peso (IMC < de 18,5) vs pacientes con diagnóstico de Bulimia nerviosa o TCAE (trastornos de la conducta alimentaria especificado como anorexia nerviosa atípica o bulimia nerviosa de frecuencia baja), comparándolos entre ellos y con un grupo control de mujeres sanas pareadas por edad y nivel socioeconómico.
- Realizar el mismo análisis en una submuestra de varones con TCA y un grupo control pareado por edad y nivel sociocultural comparándolo asimismo con el grupo de mujeres enfermas.

Hipótesis:

- Según estudios previos es posible encontrar niveles significativamente elevados de las citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL 1beta y TNF alfa) y de la antiinflamatoria (IL-10) así como de otros parámetros inflamatorios en el grupo de pacientes frente a los controles.

-También esperamos encontrar niveles significativamente elevados de las citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL 1beta y TNF alfa) y de la antiinflamatoria (IL-10) en las mujeres enfermas frente a los controles.

-Las pacientes mujeres con bajo peso (Anorexia Nerviosa) se diferenciarán de forma significativa de los de peso normal en cuanto al nivel de las citoquinas estudiadas y en otros parámetros inflamatorios.

-Los pacientes varones enfermos probablemente se diferenciarán significativamente de los sanos respecto a los niveles de las citoquinas estudiadas, así como en el resto de los parámetros inflamatorios.

-Los pacientes varones no se diferenciarán significativamente de las pacientes mujeres.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Población de estudio

Se reclutaron de manera consecutiva 78 sujetos. Diecinueve mujeres con diagnóstico de Anorexia Nerviosa (18 con Anorexia restrictiva y 1 purgativa) ; otras 19 mujeres con otro Trastorno de la conducta alimentaria (9 con Bulimia nerviosa, 2 con trastorno por atracones y 8 con Trastorno de la conducta alimentaria especificado- Anorexia Nerviosa Atípica); 19 mujeres sanas, 10 varones con un Trastorno Alimentario (5 con Anorexia nerviosa , 4 con un Trastorno de la conducta alimentaria especificado como anorexia nerviosa atípica y uno con Bulimia nerviosa); y 10 varones sanos). Los diagnósticos se hicieron siguiendo los criterios de clasificación propuestos por el DSM-V (3).

Los pacientes acudían a recibir su primer tratamiento a la unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria del servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Ninguno había recibido otro tratamiento previamente para el TCA.

Tres pacientes tenían historia de Trastorno depresivo, un paciente de Trastorno obsesivo-compulsivo y otro de ansiedad sin especificar. Dos de ellos estaban tomando antidepresivos (escitalopram y fluoxetina) y otros dos un ansiolítico (bromazepam). Ocho pacientes, un 10% de la muestra reconocían fumar tabaco.

Cuatro pacientes habían consumido en el pasado, pero no en el último mes Tetrahidrocannabinol (THC). Ningún paciente presentaba clínica depresiva o ansiosa grave en el momento del contacto con la unidad. Se excluyeron aquellos pacientes con otros trastornos psiquiátricos como Tr. psicóticos, Tr. bipolar, Tr. de adicción a sustancias o alcohol.

En la primera consulta se les extrajo una muestra de sangre venosa para la analítica general y específica para este estudio. También completaron diversos cuestionarios psicopatológicos.

Posteriormente fueron asignados al tratamiento usual seguido en la unidad.

Los controles sanos fueron obtenidos a través de la comunidad o de conocidos de estudiantes de medicina o enfermería.

Todos los pacientes y en el caso de los menores, sus tutores o padres, firmaron el consentimiento informado el primer día de contacto con la unidad.

El estudio controlado y prospectivo de los primeros episodios de pacientes con Trastornos de la Conducta Alimentaria” fue aprobado por el comité ético de investigación de Cantabria (CEIC). BFR 01/10

2.2 Determinaciones analíticas

Extracción de las muestras y separación de suero y plasma. La extracción de las muestras de sangre se realizó a primera hora de la mañana. En el paciente en ayunas se extrajeron muestras de sangre en tubos de vacío siliconados con filtro de gel de sílice sin anticoagulante para la obtención de suero para la determinación de la bioquímica general (en relación con su proceso asistencial), citocinas y parámetros hormonales específicos. Los tubos fueron mantenidos antes, durante y tras la extracción, a una temperatura de 12-20°C. Todas las muestras se procesaron antes de que transcurriese una hora desde la extracción. Los tubos para la obtención de suero se dejaron coagular durante 20-30 minutos y posteriormente se centrifugaron a 2000 g. a temperatura ambiente. Las determinaciones bioquímicas generales se realizaron en el mismo día de la extracción. El suero que se iba a utilizar para la realización de las determinaciones de citocinas y parámetros hormonales específicos se alicuotaron y se congelaron a -80°C hasta su posterior procesamiento.

Determinaciones de citocinas y parámetros hormonales específicos

- Ferritina: Se realizaron de manera automatizada mediante inmunoensayo específico tipo sándwich automatizado en un Atellica IM Analyzer (Siemens Healthineers). Valores esperados: Hombre 94 (22-322), Mujeres 46 (10-91) ng/ml. Sensibilidad 0,5 ng/ml.
- Cortisol: Cuantificación mediante inmunoensayo específico competitivo en un Atellica IM Analyzer (Siemens Healthineers). Valores esperados en muestra matinal (07:00-09.00 hs a.m) 5,27-22,45 µg/dl. Sensibilidad 0,5 µg/dl. Especificidad: Reactividad cruzada de 1-2% con Hidroxiprogesterona y derivados, <6% con Corticosterona, 25-30% con Prednisona, 100% con prednisolona y <0,1% con otros esteroides relacionados.
- IGF-1: La determinación de los niveles de IGF1 se realizó mediante inmunoensayo específico quimioluminiscente automatizado en un Liaison XL (DiaSorin). Ensayo estandarizado WHO 02/254. Sensibilidad: <3 ng/ml. Especificidad: Este ensayo no demuestra reactividad cruzada con IGFII, insulina, proinsulina o GH. Normalidad en suero: Valores de Referencia por edad y sexo.
- Leptina: la cuantificación de Leptina se realizó mediante radioinmunoensayo (Mediagnost). Sensibilidad 0,1 ng/ml; Reproducibilidad intra e interensayo <5 y <7,6% respectivamente. Valores normalidad: Hombres 1-10 ng/ml y mujeres 3-25 ng/ml.
- Citocinas: las citocinas específicas analizadas se realizaron mediante ELISA (enzima-linked immunosorbent assay) ultrasensible (HS High sensitivity) Quantikine HS ELISA de R&D (R&D Systems). Comentamos a continuación las características específicas de cada una de ellas:

- IL-10 (HS100C): Sensibilidad 0.09 pg/ml. No reactividad cruzada con un amplio rango de citocinas relacionadas. Valores esperados en sujetos control <0,8 pg/ml.
- IL-6 (HS600): Sensibilidad 0.0031 pg/ml. No reactividad cruzada con un amplio rango de citocinas relacionadas. Valores esperados en sujetos control 1,46±0,85 pg/ml.
- IL-1β (HSLB00D): Sensibilidad 0.033 pg/ml. No reactividad cruzada con un amplio rango de citocinas relacionadas. Valores esperados en sujetos control (non detectable – 0,606 pg/ml).
- TNF-α (HSTA00E): Sensibilidad 0.022 pg/ml. No reactividad cruzada con un amplio rango de citocinas relacionadas. Valores esperados en sujetos control 1,12±0,243 pg/ml.

2.3. Cuestionarios para evaluar psicopatología

- Escala de depresión de Beck: el Inventario de Depresión de Beck (BDI, BDI-II), creado por el psiquiatra, investigador y fundador de la terapia cognitiva, Aaron T. Beck, es un cuestionario autoadministrado que consta de 21 preguntas de respuesta múltiple. Es uno de los instrumentos más comúnmente utilizados para medir la severidad de una depresión. Las versiones más actuales de este cuestionario pueden ser utilizadas en personas de a partir de 13 años de edad (3).
- EDI (Eating Disorders Inventory): creado por Garner en 1998, es un instrumento de autoinforme muy utilizado para evaluar síntomas que normalmente acompañan a la anorexia y la bulimia nerviosas. Consta de 91 ítems con un formato de 6 categorías y que ofrecen puntuaciones en 11 escalas que son clínicamente relevantes en el caso de los TCA (3).
- Tres escalas que evalúan actitudes y conductas relacionadas con las conductas, el tipo y el peso:
 1. Obsesión por la delgadez.
 2. Bulimia.
 3. Insatisfacción corporal.
- Ocho escalas más generales referidas a rasgos psicológicos que son clínicamente relevantes en este tipo de trastornos:

1. Ineficacia.
2. Perfeccionismo.
3. Desconfianza interpersonal
4. Conciencia interoceptiva.
5. Miedo a la madurez.
6. Ascetismo.
7. Impulsividad.
8. Inseguridad social.

2.4 Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se escogió en función de los estudios publicados hasta la fecha y la disponibilidad de pacientes. Dada la ausencia de estudios con varones y su escasa prevalencia se estimó que, aunque reducida, nuestra muestra podría mostrar datos interesantes.

Los datos se recogieron en una tabla de excel y posteriormente fueron exportados al programa estadístico SPSS 22.

Se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov si la distribución de los datos era normal.

Como consecuencia de que la mayoría de las variables no seguían una distribución normal utilizamos pruebas no paramétricas para la comparación de variables.

Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación de medias en dos muestras no emparejadas. Para las comparaciones de más de dos grupos utilizamos la prueba de Kruskal-Wallis. Los datos bioquímicos se expresan como media \pm desviación estándar y la mediana y el rango. Se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. En todos los resultados se asume un intervalo de confianza del 95%.

3. RESULTADOS

Tabla 1. Descripción de la muestra total.

Significación estadística (valor de *p*) obtenido mediante la prueba de Kruskal Wallis. Abreviaturas: IMC= Índice de masa corporal. Tiempo de enfermedad= tiempo pasado desde que el paciente presentó el primer síntoma. DE= desviación estándar. EDI= Escala de depresión de Beck; AN-R: anorexia nerviosa perfil restrictivo. AN-P: anorexia nerviosa perfil purgativo. BN= bulimia nerviosa. TCANE: trastorno de la conducta alimentaria no especificado. TATR: trastorno por atracones. Los valores son expresados como media \pm DE.

TABLA DESCRIPTIVA DE LA MUESTRA TOTAL						
	Control mujeres (n=20)	Mujeres TCA peso bajo (n=19)	Mujeres TCA peso normal (n=19)	Varones TCA (n=10)	Control varones (n=10)	Valor de p
Características sociodemográficas						
Edad (años)	17,70 \pm 4,12	17,68 \pm 3,76	17,68 \pm 4,01	20,50 \pm 5,52	18,15 \pm 4,32	0,58
Fumadora (cig/día)	3	8				
Características antropométricas						
IMC (kg/m²)	23,3805 \pm 5,40	16,77 \pm 1,49	22,11 \pm 2,86	19,81 \pm 4,24	21,19 \pm 2,92	0,000**
Características clínicas						
Tiempo de enfermedad (semanas)		38,95 \pm 28,47	53,56 \pm 31,29	63,60 \pm 65,03		0,43
AN-R/ AN-P		18/1		5/0		
BN/TCANE/TATR			9/8/2	1/4/0		
EDI total		72,05 \pm 47,44	106,81 \pm 44,20	55,16 \pm 20,46		0,185
Puntuación escala depresión Beck		20,43 \pm 12,73	29,5 \pm 12,19	19,75 \pm 15,73		0,51

3.1 Características clínicas, sociodemográficas y antropométricas

Las características clínicas, demográficas y antropométricas de la muestra dividida por diagnóstico se encuentran representada en la tabla 1.

A través de la prueba de Kruskal Wallis para obtención de la significación estadística y del método ANOVA para la comparación entre los diferentes grupos, concluimos que la diferencia media de edad no es significativa entre los integrantes de ambos grupos. Como

era de esperar, los pacientes enfermos de AN presentan un IMC significativamente más bajo que el resto. No han sido halladas diferencias significativas en el tiempo de enfermedad entre los diferentes grupos.

3.2 Marcadores analíticos e inflamatorios

3.2.1 Resultados descriptivos en la muestra total por diagnósticos y sexo.

La concentración media en suero de los marcadores inflamatorios para los diferentes grupos es representada en la tabla 2. El análisis comparativo mediante la técnica de Kruskal-Wallis encontró diferencias significativas en los valores de: IL-10, IL-1beta, IL-6, ferritina, PCR, IGF-1 y leptina. No se hallaron diferencias entre los valores de TNF-alfa y cortisol.

O lo que es lo mismo, los pacientes mostraron una respuesta inflamatoria significativamente menor que los controles sanos. Y mayor respuesta antiinflamatoria representada por los niveles de IL-10 en el grupo de mujeres pero no en el de varones.

Tabla 2. Concentración media en suero, de los marcadores inflamatorios (citoquinas y marcadores inespecíficos), de la muestra completa.

	Control sano mujeres (n=20)	Mujeres con anorexia restrictiva (n=19)	Mujeres con otros TCA (n=19)	Varones TCA (n=10)	Varones control (n=10)	P
IL-10 (pg/ml)	0,94 ± 0,22	1,17 ± 0,55	1,41 ± 0,56	1,12 ± 0,32	1,20 ± 0,38	0,040*
IL-1beta (pg/mL)	0,29 ± 0,30	0,16 ± 0,10	0,29 ± 0,47	0,16± 0,08	0,85 ± 1,10	0,038*
IL-6 (pg/ml)	1,88±1,70	1,57 ± 1,6	1,33 ± 1,17	0,74± 0,28	4,66 ± 4,60	0,040*
TNF alfa (pg/mL)	1,26±1,60	0,66±0,20	0,78 ± 0,20	0,72± 0,19	1,72 ± 1,22	0,144
IGF-1 (ng/dL)	369,49± 86,27	216,64±114,6	313,90±109,65	254,93±94,61	384,68±107,58	<0,001**
PCR (mg/mL)	1,55±4,24	0,05±0,07	0,27 ± 0,74	0,08 ± 0,12	0,40±0,0000	<0,001**
Leptina (pg/mL)	15,33±10,51	3,76±3,67	11,87± 10,90	2,57 ± 3,03	3,47 ± 2,71	<0,001**
Cortisol (µg/dl)	18,18 ± 7,14	20,73± 8,14	17,47± 9,53	20,39± 7,01	18,37±4,26	0,422
Ferritina (ng/mL)	80,86±216,99	70,1632±61,9	39,74± 34,98	214,00±216,88	70,61±58,09	<0,001

Abreviaturas: IL-10: interleuquina 10 (anti-inflamatoria); IL-1beta: interleuquina 1beta (pro-inflamatoria); IL-6: interleuquina 6 (pro-inflamatoria); TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa (pro-inflamatoria); IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1. Significación estadística obtenida mediante el test de Kruskal-Wallis y comparación entre grupos mediante técnica ANOVA. Valores expresados como media ± DE.

3.2.2 Comparación casos y controles

Como se puede ver en la tabla 3 tenemos representadas las medias comparadas entre los dos grupos principales, casos (tanto mujeres como hombres) y controles. Como vemos no existe una diferencia significativamente estadísticamente significativa en la edad de los integrantes de ambos grupos, pero como si era de esperar, el grupo de enfermos tiene un menor IMC.

En cuanto a las citocinas, encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de IL-6 ($U=459$, $z= -2.686$, $p=0.007$) e IL-1beta ($U=546.5$, $z=-1.958$, $p=0.050$), los cuales son más bajos en el grupo de casos.

Además, son estadísticamente significativas las diferencias halladas en los valores de PCR ($U= 58.00$, $z=-4.980$, $p<0.001$), valores significativamente menores en enfermos comparados con los controles; leptina ($U= 456.00$, $z=-2.707$, $p= 0,007$), e IG-F1 ($U=296.00$, $z= -4.355$, $p<0.001$), también mostraron un descenso significativo en los casos con respecto a los controles.

Tabla 3. Controles totales vs casos totales

CONTROLES VS CASOS				
	Controles sanos (n=30)	Casos (n=48)	U de Mann Whitney	Significación bilateral
Características demográficas				
Edad (años)	17,97 ± 4,382 16,00 (7)	18,27 ± 4,326 17,00 (7)	685,500	0,721
IMC (kg/m)	23,1087 ± 5,11 21,95 (5,20)	19,5163 ± 3,63919 18,500 (4,13)	277,000	0,001
Citocinas				
IL-6 (pg/mL)	2,81 ± 3,192 1,35 (9,60)	1,30 ± 1,26 0,90 (6,70)	459,000	0,007*
IL-1b (pg/mL)	0,48 ± 0,71 0,20(0,55)	0,21 ± 0,31 0,10 (2,10)	546,500	0,050*
TNF-alfa (pg/mL)	1,41 ± 1,48 0,65(1,33)	0,72 ± 0,21 0,70(0,20)	650,00	0,468
IL-10 (pg/mL)	1,02 ± 521 0,85(1,10)	1,2563 ± 0,52 1,00(0,80)	562,500	0,091
Marcadores inflamatorios				
PCR (mg/mL)	1,32 ± 3,78 0,40 (14,96)	0,1391 ± 0,49 0,020 (0,04)	58,000	0,000
Ferritina (ng/mL)	77,44 ± 178,66 31,00 (990,0)	88,0854 ± 124,07 45,50 (75,50)	592,000	0,189
Leptina (pg/mL)	11 ± 10,34 8,95 (13,05)	6,70 ± 8,39 3,35 (8,00)	456,500	0,007
IGF-1 (ng/mL)	375 ± 92,30 363,55 (106,5)	263 ± 115,23 238,15 (160,95)	296,000	0,000
Cortisol (µg/dl)	18,24 ± 6,25 18,00 (8,58)	19,37 ± 8,49 17,35 (11,18)	702,500	0,857

Los datos se muestran como: media ± DE; mediana (rango intercuartílico), debido a la distribución no paramétrica de las variables. Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal; DE=desviación estándar; IL-10: interleuquina 10 (anti-inflamatoria); IL-1beta: interleuquina 1beta (pro-inflamatoria); IL-6: interleuquina 6 (pro-inflamatoria); TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa (pro-inflamatoria); IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1. Test de contraste de hipótesis: U de Mann-Whitney

3.2.3 Comparación entre las mujeres sanas y enfermas.

Al comparar los grupos de mujeres (enfermas en su totalidad vs controles), el resultado más llamativo obtenido, estadísticamente significativo ($p=0.021$), es la elevación precoz que muestran las mujeres enfermas de IL-10, citoquina antiinflamatoria (ver tabla 4).

Además, resulta interesante que las mujeres enfermas presentan valores inferiores de PCR ($p<0,001$), leptina ($p=0.001$) e IGF-1 ($p<0.001$).

Era de esperar una diferencia estadísticamente significativa del IMC, siendo más bajo obviamente en las mujeres enfermas que en los controles.

Tabla 4. Mujeres enfermas vs control mujeres

	Casos mujeres (n=38)	Controles mujeres (n=20)	U de Mann-Whitney	Valor de p
Edad (años)	17,68 ± 3,828	17,70 ± 4,118	378,00	0,974
IMC (kg/m)	19,47 ± 3,51	23,38 ± 5,40	182,00	0,002*
Tiempo de enfermedad (semanas)	46,05 ± 30,37			
IL-10 (pg/mL)	1,29 ± 0,56	0,94 ± 0,22	247,00	0,021*
IL-6 (pg/mL)	1,45 ± 1,37	1,88 ± 1,68	298,50	0,182
IL-1beta (pg/mL)	0,23 ± 0,35	0,30 ± 0,30	346,00	0,528
TNF-alfa (pg/mL)	0,72 ± 0,22	1,26 ± 1,61	353,00	0,655
Leptina (pg/mL)	7,81 ± 9,01	15,33 ± 10,51	176,50	0,001**
IGF-1 (ng/mL)	265,27 ± 121,11	369,49 ± 86,27	160,00	<0,001**
Ferritina (ng/mL)	54,95 ± 51,96	80,86 ± 216,99	324,50	0,36
Cortisol (μg/dl)	19,10 ± 8,90	18,18 ± 7,14		
PCR (mg/mL)	0,154 ± 0,55	1,55 ± 4,24		<0,001**

Los datos son representados como media ± DE. Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal; DE=desviación estándar; IL-10: interleuquina 10 (anti-inflamatoria); IL-1beta: interleuquina 1beta (pro-inflamatoria); IL-6: interleuquina 6 (pro-inflamatoria); TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa (pro-inflamatoria); IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1. Test de contraste de hipótesis: U de Mann-Whitney. Tiempo de enfermedad: desde el inicio de los síntomas.

Al comparar por diagnósticos los dos grupos de pacientes ellos (AN vs Otros TCA) y por tanto en función del IMC, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de la concentración sérica de ninguna de las citocinas estudiadas. Solo difieren en las variables que muestran el estado nutricional, más bajas IGF-1 y leptina; la ferritina tiende a la significación, siendo más elevada en este caso en los de peso bajo.

No hubo diferencias en la comparativa entre el grupo de anorexia nerviosa y los controles y sí la hubo entre el grupo de “Otros TCA” y los controles, en el nivel sérico de la IL-10 (U=91.00, p=0.003).

3.2.4 Comparación entre los varones sanos y enfermos.

De manera significativa vemos que los hombres enfermos tienen un nivel menor en las citoquinas (IL-1b, IL-6) y en otros parámetros inflamatorios inespecíficos como (PCR, IGF-1 y ferritina) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros (ver tabla 5).

Tabla 5. Comparación varones casos VS varones control

	TCA varones (n=10)	Control varones (n=10)	U de Mann-Whitney	Valor de p
Concentración significativamente baja en TCA varones comparado con sujetos sanos				
IL-1b (pg/mL)	0,16 ± 0,08	0,85 ± 1,10	21,000	0,023*
IL-6 (pg/mL)	0,74 ± 0,28	4,66 ± 4,60	11,000	0,003*
IGF1 (ng/mL)	254,93 ± 94,61	384,68 ± 107,58	18,000	0,016*
PCR (mg/mL)	0,08 ± 0,12	0,40 ± 0,0000	1,500	0,017*
Concentración significativamente alta en TCA varones comparados con sujetos sanos				
Ferritina (ng/mL)	214,00 ± 216,88	70,61 ± 58,09	18,000	0,016*
Concentraciones no significativamente diferentes entre varones sanos y varones con TCA				
TNF-alfa (pg/mL)	0,72 ± 0,19	1,72 ± 1,22	27,000	0,079
IL-10 (pg/mL)	1,12 ± 0,32	1,20 ± 0,38	44,000	0,0644
Leptina (pg/mL)	2,57 ± 3,03	3,47 ± 2,72	26,000	0,069
Cortisol (µg/dl)	20,39 ± 7,00	18,37± 4,26	41,500	0,520

Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal; DE=desviación estándar; IL-10: interleuquina 10 (anti-inflamatoria); IL-1beta: interleuquina 1beta (pro-inflamatoria); IL-6: interleuquina 6 (pro-inflamatoria); TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa (pro-inflamatoria); IGF-1:factor de crecimiento insulínico tipo 1. Test de contraste de hipótesis: U de Mann-Whitney. Los valores se han expresado como: media ± DE.

3.2.5 Comparación entre pacientes por sexo

Al comparar a los enfermos por sexos, vemos que presentan un IMC medio sin diferencias significativas. Valores más bajos de leptina y de la IL-6 son testeados en varones enfermos frente a mujeres enfermas. Por contrario, un valor medio de la concentración de ferritina menor en mujeres que en varones (ver tabla 6).

Tabla 6. Comparación mujeres casos vs varones casos

	TCA varones (n=10)	Mujeres TCA (n=38)	U de Mann-Whitney	Valor de p
Concentración significativamente baja en TCA varones comparado mujeres enfermas				
Leptina (pg/mL)	2,57 ± 3,03	7,82 ± 9,01	94,000	0,014*
IL-6 (pg/mL)	0,74 ± 0,28	1,29 ± 0,56	112,000	0,048*
Concentración significativamente alta en TCA varones comparado mujeres enfermas				
Ferritina (ng/mL)	214,00 ± 216,88	54,95 ± 51,96	48,000	<0,01**
Concentración no significativamente diferente entre ambos grupos				
Edad (años)	20,50 ± 5,52	17,68 ± 3,83	126,500	0,108
IL-10 (pg/mL)	1,12 ± 0,31	1,29 ± 0,56	170,000	0,626
IL-1b (pg/mL)	0,16 ± 0,08	0,2263 ± 0,35	181,000	0,832
TNF-alfa (pg/mL)	0,72 ± 0,19	0,72 ± 0,22	170,500	0,626
IGF-1 (ng/mL)	254,93 ± 94,61	265,27 ± 121,11	189,000	0,990
PCR (mg/mL)	0,1544 ± 0,55	0,08 ± 0,12	166,000	0,723
Tiempo de enfermedad (semanas)	63,60 ± 65,04	46,05 ± 30,37		

IMC=índice de masa corporal; DE=desviación estándar; IL-10: interleuquina 10 (anti-inflamatoria); IL-1beta: interleuquina 1beta (pro-inflamatoria); IL-6: interleuquina 6 (pro-inflamatoria); TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa (pro-inflamatoria); IGF-1:factor de crecimiento insulínico tipo 1. Test de contraste de hipótesis: U de Mann-Whitney. Los valores se han expresado como; media ± DE.

4. DISCUSIÓN

En este estudio encontramos una respuesta inflamatoria significativamente diferente en una muestra de pacientes con un trastorno de la conducta alimentaria antes de iniciar su primer tratamiento en una unidad especializada y con una evolución corta de sus síntomas (menos de dos años), respecto a un grupo control sano pareado por edad y perfil socioeconómico.

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio que incluye y compara mujeres con anorexia nerviosa con el resto de los trastornos alimentarios y con una muestra de varones enfermos y controles sanos de ambos sexos.

A continuación, repasaremos nuestros hallazgos en el orden que planteamos nuestras hipótesis al inicio del trabajo para luego discutir los resultados.

-Según estudios previos es posible encontrar niveles significativamente elevados de las citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL 1beta y TNF alfa) y de la antiinflamatoria (IL-10) así como de otros parámetros inflamatorios en el grupo de pacientes frente a los controles.

En nuestro caso el grupo de pacientes mostró una disminución significativa de las IL-6, IL-1beta al igual que de PCR, leptina e IGF-1. Resultados contrarios a los esperados.

- Esperábamos encontrar niveles significativamente elevados de las citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL 1beta y TNF alfa) y de la antiinflamatoria (IL-10) en las mujeres enfermas frente a los controles.

Encontramos niveles elevados de forma significativa de la IL-10 en las pacientes, lo que corrobora nuestra predicción, pero no los de las citoquinas proinflamatorias que estaban reducidas, aunque sin llegar a la significación.

- Las pacientes mujeres con bajo peso (Anorexia Nerviosa) se diferenciarán de forma significativa de los de peso normal en cuanto al nivel de las citoquinas estudiadas y en otros parámetros inflamatorios.

Sólo encontramos diferencias significativas en los parámetros asociados a la desnutrición como son la leptina y el IGF-1 pero no en el nivel de citoquinas. Por tanto, los resultados no se corresponden con lo esperado.

- Los pacientes varones enfermos probablemente se diferenciarán significativamente de los sanos respecto a los niveles de las citoquinas estudiadas, así como en el resto de los parámetros inflamatorios.

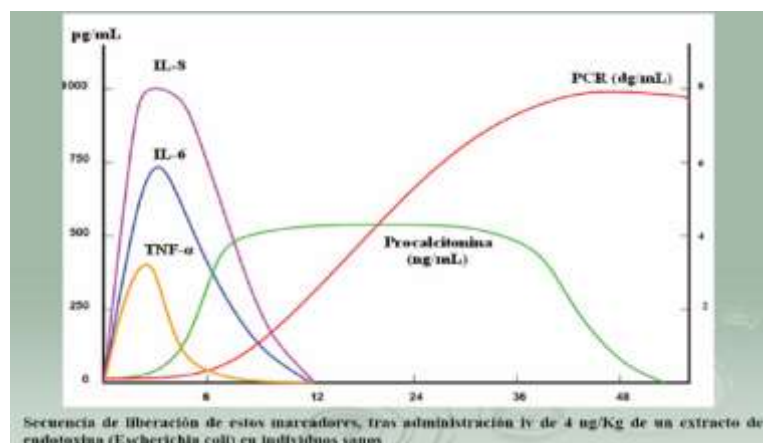
Aquí de nuevo encontramos diferencias y por tanto se confirma nuestra hipótesis de partida, pero al igual que con la muestra total en sentido contrario.

- Los pacientes varones no se diferenciarán significativamente de las pacientes mujeres.

Nuestra hipótesis de partida fue errónea puesto que los varones se diferenciaron significativamente de las mujeres en los niveles de los distintos parámetros medidos, especialmente los niveles de IL-6 y la ferritina.

Antes de continuar y de discutir nuestros hallazgos de forma global, conviene recordar un cómo funciona la dinámica bioquímica en las reacciones inflamatorias:

Las citoquinas son reactantes de fase aguda, son los primeras en elevarse durante la respuesta inflamatoria seguida de la PCR y la Procalcitonina (PCT) y muchas otras, pero las más sensibles, las primeras en elevarse y de respuesta más corta en el tiempo (de ahí la dificultad de medirlas) son las citoquinas.



Las citoquinas IL1B, IL6, INF, TNF-alfa, son por tanto sensibles, como comentamos, las más precoces en la respuesta inflamatoria, son muy sensibles, pero de vida media muy corta por lo que son difíciles de valorar en una muestra aislada. El estímulo inflamatorio produce un aumento de citoquinas y posteriormente de los reactantes de fase aguda *positivos* (sensibles pero inespecíficos que nos indican que existe un proceso inflamatorio) de los cuales los más clásicos son PCR, complemento, fibrinógeno, ferritina, amiloide sérico y haptoglobina, y *negativos* (proteínas que se negativizan tras la respuesta inflamatoria y que transcriben también proceso inflamatorio pero con respuesta negativa), los más clásicos: albúmina, prealbúmina, IGF-1 y transferrina.

Nuestra muestra de pacientes mostraba además de unas características biológicas diferentes fundamentado en el IMC y por tanto el estado de desnutrición, un tiempo de enfermedad también diferente. Aspectos ambos que podrían influir en la respuesta inflamatoria y por tanto explicar las diferencias encontradas.

Así de menor a mayor tiempo de enfermedad encontramos: Mujeres enfermas AN ($38.95 \pm 28,47$ semanas), Mujeres enfermas con Otro TCA, principalmente Bulimia nerviosa ($53,56 \pm 31,29$ semanas) ; Varones enfermos ($63,6 \pm 65,03$ semanas)

Mientras los niveles de interleucinas de menor a mayor:

IL-6: (Varones TCA < Otros TCA mujeres << Mujeres AN < mujeres sanas < varones sanos).

IL-10: mujeres sanas < varones TCA < mujeres AN < otros TCA mujeres < varones sanos

Y un reactante de fase aguda como la ferritina: Otros TCA mujeres <mujeres AN<varones sanos<mujeres sanas<varones TCA

Así parecería que los hombres los cuales tienen el tiempo de enfermedad medio más largo estarían mostrando reactantes de fase aguda (niveles elevados de ferritina y muy bajos de IL-6) , los pacientes con un TCA diferente a la AN , son los que presentan un nivel más elevado de IL-10 además de tiempo de enfermedad intermedio coincidiendo con la fase de respuesta antiinflamatoria, y finalmente la mujeres con AN que muestran el tiempo de enfermedad más bajo y los niveles más altos entre los pacientes de IL-6 y por tanto coincidiendo con las fases más iniciales de la respuesta inflamatoria.

Por tanto, sería el tiempo de evolución de la enfermedad y no el diagnóstico o el sexo quien marcaría la diferencia de niveles encontrados entre las submuestras de pacientes.

No obstante, nuestro estudio formado por pacientes con evolución corta de la enfermedad muestra niveles significativamente bajos de los marcadores inflamatorios respecto a los controles sanos medidos con las citoquinas proinflamatorias y más altos de los marcadores antiinflamatorios (IL-10) y de los reactantes de fase aguda positivos y negativos (ferritina y el IGF). Por tanto, si la respuesta inflamatoria inicial en los TCA es importante para el devenir de la enfermedad, llegamos tarde en la mayoría de los pacientes, puesto que la mayoría de nuestros pacientes estaban en fases avanzadas a nivel del proceso inflamatorio.

En el análisis longitudinal de Dalton,2019 (24) en el cual midieron las concentraciones séricas de 27 citoquinas en enfermas de AN vs controles en 3 ocasiones diferentes: antes del tratamiento, 12 y 24 semanas después del comienzo de este. Solo hallaron dos alteraciones en las diferentes mediciones: Aumento de IL-7 entre la semana 12 y la 24. Y la IL-6 disminuyó entre la semana 0 y la 12. Disminución que asociaron a la mejoría en la severidad de los síntomas, entrando a debate la interesante posibilidad de que la IL-6 sérica pudiese funcionar como un marcador de estado de la enfermedad.

Es por tanto controvertido interpretar si los niveles bajos de IL-6 de nuestros pacientes implican gravedad o mejoría. Si lo extrapolamos a nuestros sujetos, los varones deberían ser los que tuvieran una menor severidad de síntomas y los peores las mujeres con AN. Y en este caso coincide, ya que las puntuaciones en el EDI y en el Beck son menores en los varones que entre las mujeres. Aunque entre las mujeres las puntuaciones de mayor gravedad las tienen las pacientes con otros TCA. Este dato, requerirá de más estudios confirmatorios, pero podría ayudar a encontrar marcadores de evolución o gravedad.

En tan solo dos de los estudios revisados para la realización de este trabajo se han hallado resultados similares (18,25). En este estudio en concreto, ambos de los mismos autores, previamente compararon niveles séricos de numerosas citoquinas y marcadores inflamatorios en 90 pacientes clasificados en función de su IMC, depresión y otras comorbilidades propias de los TCA, encontrando diferencias significativas en los niveles de IL-10 en función del IMC, siendo la concentración media sérica significativamente superior en pacientes con AN frente a controles sanos y obesos. Se trata del primer estudio que muestra alteraciones en la concentración de INF-gamma, IL-1alfa, IL-10 e EGF en pacientes con diferentes tipos de TCA en función de su IMC.

Fuera del contexto de los TCA, en muchos otros trabajos de investigación, elevaciones de la IL-10 han sido reportadas en numerosas condiciones inflamatorias, incluida la malnutrición, que podrían indicar intentos de regulación de la secreción de citoquinas inflamatorias. Algunos otros estudios previos han evaluado los niveles de IL-10 en pacientes con AN frente a sujetos controles sanos, encontrando de igual manera niveles elevados en AN comparados con los sujetos sanos y obesos, debido a lo que, los autores hipotetizan a raíz de dichos resultados que las diferencias podrían ser consecuencia de la malnutrición.

De hecho, la sobreproducción de IL-10 y la regulación inhibitoria de la producción de citoquinas proinflamatorias ha sido asociada en ocasiones con un estado de inmunosupresión. La IL-10 se trata de una citoquina particularmente importante como mediador antiinflamatorio tanto para el sistema inmune innato como el adaptativo, relacionada con una severa disminución de la celularidad esplénica.

En nuestro estudio, los niveles de IL-10 se encuentran significativamente elevados en la muestra de casos a expensas de las mujeres con peso sano y con mayor gravedad psicopatológica (mayores puntuaciones en la escala de depresión y en la de patología alimentaria), lo que nos llevaría a pensar en que fuera más un marcador de gravedad y de respuesta inmune que de malnutrición.

Por otro lado, la disminución de la concentración sérica de IGF-1 y de la leptina sí que ha sido descrita con anterioridad en numerosos estudios, relacionándose con un peor estado nutricional de los enfermos de AN frente a otros TCA y controles.

Los condicionantes de IGF-1 son IMC, sexo, estatus nutricional y proceso crónico concomitante.

Se cree que los cambios de leptina son en parte responsables de los cambios en los ejes neuroendocrinos durante las circunstancias restringidas de consumo de energía. Los niveles circulantes de leptina se correlacionan positivamente con el índice de masa corporal y en relación tiene funciones no bien conocidas de regulación de la homeostasis energética (19,26). Además, la leptina se ha implicado ampliamente en funciones adicionales que incluyen actividades moduladoras importantes en la respuesta inmune innata y adaptativa. En un reciente estudio (27) que analizaba el papel de la leptina en numerosos procesos inmunológicos, llegaron a las siguientes conclusiones:

- La actividad previa de las citoquinas sobre la leptina es responsable de los efectos de esta adipocina en las respuestas inmunes innatas y adaptativas.
- Debido a sus acciones proinflamatorias, la leptina contribuye a la generación y el mantenimiento de la inflamación de bajo grado.
- Los niveles de leptina están elevados en múltiples enfermedades autoinmunes, y el bloqueo de leptina en modelos animales experimentales ha demostrado ser beneficioso para reducir la reactividad autoinmune.

La leptina es una hormona derivada de adipocitos no solo con un papel importante en el control central del metabolismo energético, sino también con muchos efectos pleiotrópicos en diferentes sistemas fisiológicos. Una de estas funciones periféricas de la leptina es un papel regulador en la interacción entre el metabolismo energético y el sistema inmune, siendo la piedra angular del nuevo campo del inmunometabolismo. El receptor de leptina se expresa en todo el sistema inmunitario y los efectos reguladores de la leptina incluyen células del sistema inmunitario innato y adaptativo; también es una de las adipocinas responsables del estado inflamatorio que se encuentra en la obesidad que predispone no solo a la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares, sino también a las enfermedades autoinmunes y alérgicas; además, es un mediador importante del estado inmunosupresor en estado de desnutrición (28).

Los niveles significativamente inferiores de PCR en las enfermas se trata de un hallazgo que no podremos discutir, pues en las diferentes muestras hemos usado diferentes métodos de medición: en unos casos ultrasensible y otros PCR convencional.

A nivel teórico, los estados inflamatorios se diferencian en “inflamación de alto grado”, presente en condiciones infecciosas; e “inflamación de bajo grado subyacente” en condiciones no infecciosas. En estas últimas, los métodos de detección de los reactantes de fase aguda deben ser más sensibles que en las primeras para poder detectarlos.

Los métodos de medición convencionales de PCR son utilizados en el contexto de estado de inflamación de alto grado, en los que la PCR sube claramente x10, x100 con los métodos convencionales, pero para detectar estado inflamatorio de bajo grado, por ejemplo, en cardiopatas o en obesos se utilizan la PCR ultrasensible, es un estado inflamatorio de bajo grado y por tanto no detectable con los métodos convencionales.

En nuestro estudio hay datos de PCR por método convencional que dan la mayoría negativas y por tanto no son válidas para extraer conclusiones en las comparaciones.

Tras comparar las pacientes mujeres enfermas con bajo peso (ANr y ANp) con las mujeres controles sanas vemos: diferencias en los niveles séricos de PCR, leptina e IGF-1, siendo estos significativamente menores en las enfermas que en los controles. Al comparar las mujeres enfermas de bajo peso con las mujeres enfermas de peso normal, vemos que también presentan diferencias significativas en los niveles séricos de leptina e IGF-1 (significativamente más bajos en las pacientes de bajo peso) y en los valores de ferritina, siendo más elevados en AN frente a los otros TCA.

El reducido número de estudios encontrados con respecto a la bulimia nerviosa hace difícil interpretar los resultados obtenidos en este trabajo. En el metaanálisis de Dalton de 2018 (10), basado en 3 estudios amplios con pacientes diagnosticados de BN comparados con controles sanos, no encontraron diferencias significativas en ninguna citoquina entre ellos, es decir, no hay diferencias en BN con respecto a controles sanos y AN. Resultados similares a los nuestros.

Podemos explicar los resultados en las diferencias significativa de IGF-1 y leptina, como antes, debido al marcado deterioro del estado nutricional de las pacientes con anorexia nerviosa frente a las pacientes de otros TCA y los controles.

Por último, el dato de la ferritina elevada en pacientes AN vs “otros TCA” y en los varones enfermos, sobre todo, como se comentó antes indicaría un estado inflamatorio más evolucionado.

La ferritina está presente en la mayoría de los tejidos como una proteína intracelular unida al hierro. Representa la forma en que el hierro se almacena en el cuerpo. Existen varios trastornos genéticos, como la hemocromatosis hereditaria, en los que se observa una concentración elevada de ferritina en plasma. La ferritina es un reactante de fase aguda y aumenta en inflamaciones sistémicas como infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes. Las transfusiones de sangre múltiples con sobrecarga de hierro resultante es otra causa común de hiperferritinemia.

En un estudio realizado en el Reino Unido, Hearnshaw y sus colegas encontraron que la enfermedad hepática alcohólica y la insuficiencia renal son las causas más comunes de hiperferritinemia. Sin embargo, concluyeron que la pérdida de peso puede haber contribuido a la hiperferritinemia en hasta el 11% de los pacientes estudiados.

Los marcadores de estado nutricional comúnmente utilizados incluyen las proteínas albúmina, prealbúmina, proteína de unión a retinol y transferrina. Se ha informado que estos marcadores son normales en pacientes con AN, lo que los hace menos valiosos para la evaluación del estado nutricional en esta categoría de pacientes. Los hallazgos de este estudio indican que en pacientes con AN, la ferritina puede servir como un mejor marcador de inanición o como marcador de intolerancia a la desnutrición, que los marcadores utilizados tradicionalmente (29).

En cualquier caso, nuestros hallazgos, aunque explicables como hemos comentado, son diferentes a los encontrados y señalados en distintos metaanálisis y de sentido contrario. Para plantear una explicación plausible, hemos de encontrar posibles diferencias entre las muestras estudiadas en nuestro estudio y las de estudios previos. En nuestro trabajo, los sujetos enfermos del grupo de mujeres presentan una duración de la enfermedad corta (< 1,6 años). Estamos hablando de pacientes menos graves, ambulatorios y por tanto con posible respuesta inflamatoria menor comparada con los controles. Esta precocidad en el desarrollo de la enfermedad y la sintomatología podría ser uno de los factores clave que den una explicación a porque en nuestros sujetos estudiados no se hallan citoquinas proinflamatorias elevadas pero como hemos comentado parece que ya habían pasado por esa fase. Por tanto, si en otros estudios con muestras de más larga evolución encuentran cifras elevadas de citoquinas esto pudiera deberse, aunque es especulativo, a que bien el proceso inflamatorio se repite a lo largo de la enfermedad en probable relación con periodos de estrés o verdaderamente pudiera estar relacionado con la evolución clínica. Resulta interesante y sugerente que la respuesta inmune coincida con la “respuesta psicológica”.

En resumen:

Al principio de la enfermedad y como consecuencia de la desnutrición o cambios en la alimentación se produciría una respuesta inflamatoria que se corrige bien por la propia

respuesta inmunitaria o porque el cortisol, elevado en el contexto del estrés y la ansiedad, impide que se mantenga.

El tiempo de enfermedad en pacientes mujeres frente a los varones tiene una diferencia media de 17 semanas (mayor en hombres), que no es estadísticamente significativa pero sí que podría ser notable. Eso explicaría porque en las mujeres encontramos todavía una respuesta inflamatoria y antiinflamatoria que en los hombres se ve reflejada en los reactantes de fase aguda, como es la ferritina.

También pudiera deberse a que los hombres tienen una respuesta inflamatoria diferente en el tiempo que las mujeres. Los niveles más elevados de ferritina y más bajos de leptina nos indicarían una mayor afectación o intolerancia nutricional en los varones.

También parece más claro que el peso bajo se asocia a niveles más bajos de citoquinas, ya que los que presentan valores más altos son los pacientes de peso sano. Esto nos haría pensar en que la desnutrición no favorece per se una respuesta inflamatoria significativa.

Hemos obtenido también datos que reflejan la alteración nutricional como ferritina, leptina (nutricional) e IGF-1 (esta se altera en los procesos nutricionales –malnutrición, ayuno prolongado, o estados catabólicos), pero además es reactante de fase aguda negativo, o sea que puede apoyar la idea de un estado inflamatorio subyacente.

Con los datos obtenidos se refleja la alteración nutricional, existe una diferencia significativa en diferentes parámetros inflamatorios entre casos y controles lo que podríamos hablar de una desregulación inflamatoria subyacente crónica. Es decir, una respuesta inflamatoria subyacente presente, pero que no deja muy claro cómo afecta al desarrollo y evolución de la enfermedad.

En cualquiera de los casos, esto tendría una implicación importante. Por un lado, la importancia del tratamiento lo más precoz posible para evitar los posibles efectos que la inflamación pudiera provocar en el organismo. Por otro, el importante papel que el estrés y la depresión pudieran desempeñar. Ante el estrés agudo se liberan catecolaminas y cortisol desde la médula y la corteza suprarrenal, respectivamente. Esta respuesta fisiológica juega un papel protector a corto plazo, aunque si el estrés se mantiene de forma crónica o existe una desregulación de la secreción hormonal puede llegar a ser perjudicial para el organismo (¿neurotoxicidad?). A este aspecto se refiere el concepto de carga alostática. El organismo tiende a buscar el equilibrio de sistemas regulatorios fisiológicos (homeostasis) mediante respuestas de adaptación (alostasis) que implican al sistema nervioso simpático y neuroendocrino, especialmente al eje HPA. Cuando existe un estrés crónico y la carga alostática sobrepasa un límite, se objetiva una desregulación crónica de los mediadores de alostasis y una respuesta maladaptativa que se ha relacionado con diferentes condiciones médicas, entre las que se encuentran trastornos mentales (depresión unipolar, trastorno bipolar, esquizofrenia), neurodegenerativos o endocrino-metabólicos (obesidad y síndrome metabólico). En la respuesta al estrés y la capacidad de tolerar la carga alostática intervienen diferentes factores incluyendo las experiencias personales, la genética y el comportamiento. Cuando el cerebro percibe una experiencia como estresante, se desencadenan respuestas fisiológicas y comportamentales, incluyendo la participación del sistema inmunitario, que inician el proceso de alostasis y adaptación. El

acúmulo de alostasis, la sobreexposición a mediadores de estrés celulares, endocrinológicos e inmunológicos conducirá al desarrollo de enfermedades. Se ha relacionado la carga alostática con diferentes condiciones mentales, como el burnout o el síndrome de fatiga crónica, así como con parámetros relacionados con el envejecimiento, como el riesgo cardiovascular, la afectación cognitiva y la mortalidad en poblaciones de edad avanzada (13).

Los trastornos depresivos, además de los síntomas psicológicos, presentan constelaciones de síntomas somáticos o vegetativos en su expresión clínica que recuerdan a síntomas inespecíficos de enfermedades físicas sistémicas, como la astenia, la anergia, el dolor inespecífico, las alteraciones del apetito, las anomalías en el sueño y los déficits de memoria. En las últimas décadas se han descrito alteraciones en la activación de la respuesta inflamatoria a varios niveles en pacientes con depresión, en forma de disminución de linfocitos B, T, T helper y T supresores, de la actividad de las células natural killer, de la respuesta proliferativa a mitógenos inespecíficos, así como un aumento de neutrófilos, de IL-6, IL-1, del TNF-alfa, de la proteína C-reactiva y de la activación de factores nucleares señalizadores de la cascada inflamatoria. Por otro lado, se han correlacionado los niveles de estos factores con la severidad de la depresión y su respuesta al tratamiento. Se han descrito también alteraciones en el estrés oxidativo, existiendo una doble interacción entre este y la inflamación: moléculas oxidativas activan mediadores inflamatorios, así como la activación de la microglía produce metabolitos de estrés oxidativo. En condiciones normales, la microglía controla el inicio y el final del proceso neuroinflamatorio, condicionando su autolimitación. Sin embargo, en la exposición al estrés se puede producir una hiperactivación de la microglía que se traduciría en un exceso de inflamación que podría provocar neurotoxicidad (13).

Limitaciones y puntos positivos del estudio

En primer lugar, he de aclarar que, salvo mejor conocimiento, no hemos encontrado en la literatura estudios similares a éste en cuanto al tipo de grupos estudiados y comparados.

De igual modo que por lo menos, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, somos los primeros en estudiar en este contexto un grupo de pacientes varones enfermos. Además, la originalidad de nuestro estudio no solo radica en esto, sino que el conjunto de nuestra muestra es relativamente naïf: sin tratamiento previo, comorbilidades, ni hábito tabáquico y con un tiempo de evolución pequeño (entre 9 y 18 meses), todos los pacientes pareados por edad y estatus socioeconómico con controles sanos.

Se trata sin duda de puntos fuertes de nuestro trabajo, pues la gran heterogeneidad en los resultados obtenidos en otros estudios se debe a que no se han pareado los pacientes de esta manera y en muchas ocasiones, los enfermos son ya pacientes con años de evolución de la enfermedad, en diferentes estados evolutivos de la misma, habiendo recibido diferentes tratamientos y con posibles factores de confusión concomitantes (fumadores, tratamientos previos...), que sin duda, alteran los resultados, influyen en el estado inflamatorio subyacente y complican la interpretación de los datos.

Sin embargo, esto que por un lado es positivo, a la vez es también una limitación, pues el no poder recurrir a resultados previos de estudios similares hace más complejo el extraer conclusiones de resultados o respaldar nuestras hipótesis de manera firme y basándonos en evidencias experimentales.

Por otra parte, el reducido número muestral en el grupo de los varones enfermos de TCA (n=10), es una clara limitación que nos impide extraer conclusiones y datos significativos.

Otro aspecto que limita nuestro estudio es el reducido número de citoquinas y marcadores inflamatorios medidos. Para obtener una comprensión más amplia de los que ocurre en estos trastornos y encontrar explicaciones contundentes, es importante reflejar bien todo el contexto bioquímico, social, y emocional de los pacientes entendiendo al enfermo como la suma de un todo que, sin duda, influye en el desarrollo de la enfermedad.

Además, otra limitación importante es lo ya comentado con respecto a la PCR y los diferentes métodos de detección (ultrasensible y convencional) que nos impide comparar los resultados entre las diferentes muestras.

5. CONCLUSIÓN

Fijándonos en los resultados obtenidos en nuestro estudio y en otros similares actuales, parece claro la presencia de mecanismos de desregulación inmunitaria subyacentes en el desarrollo y evolución de los TCA. No queda claro el papel definitivo que juega, ni los factores que determinan que esto ocurra. Estudios futuros deberían centrarse en evaluar el papel que la inflamación o su desregulación juega tanto sobre la gravedad del cuadro clínico como sobre su evolución y pronóstico.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. Lancet [Internet]. 2020;395(10227):899–911. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30059-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30059-3)
2. Eating disorders: Overview of epidemiology, clinical features, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/eating-disorders-overview-of-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis>
3. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5® | Acceso a material complementario [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.medicapanamericana.com/materialesComplementarios/DSM-5/DSM-5.aspx>
4. Caso JR, Graell M, Navalón A, MacDowell KS, Gutiérrez S, Soto M, et al. Dysfunction of inflammatory pathways in adolescent female patients with anorexia nervosa. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry [Internet]. 2020;96(February 2019):109727. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109727>
5. Dalton B, Campbell IC, Chung R, Breen G, Schmidt U, Himmerich H. Inflammatory markers in anorexia nervosa: An exploratory study. Nutrients. 2018;10(11):1–16.
6. Gibson D, Mehler PS. Anorexia Nervosa and the Immune System—A Narrative Review. J Clin Med. 2019;8(11):1915.
7. Wade TD. Epidemiology of Eating Disorders: Creating Opportunities. 2007;(September):27–30.
8. Gómez del Barrio JA, García Gómez M del C, Corral Collantes LP. Convivir con los trastornos de la conducta alimentaria : anorexia, bulimia y trastorno por atracones. Editorial Médica Panamericana; 2009.
9. Schoemaker C. Does early intervention improve the prognosis in anorexia nervosa? A systematic review of the treatment-outcome literature. Int J Eat Disord. 1997;21(1):1–15.
10. Dalton B, Bartholdy S, Robinson L, Solmi M, Ibrahim MAA, Breen G, et al. A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. J Psychiatr Res [Internet]. 2018;103(May):252–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.06.002>
11. Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Research Review: What we have learned about the causes of eating disorders - a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. J Child Psychol Psychiatry [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 May 4];56(11):1141–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jcpp.12441>
12. Hinney A, Volckmar AL. Genetics of eating disorders. Curr Psychiatry Rep. 2013 Dec;15(12).

13. Soria V, Uribe J, Salvat-Pujol N, Palao D, Menchón JM, Labad J. Psiconeuroinmunología de los trastornos mentales. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;11(2):115–24.
14. Sterzl J. Antígenos y anticuerpos. *Jano: Medicina y humanidades.* 1972. 3–4 p.
15. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2020 May 4];50(3):184–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10891884>
16. Alimentaria C. Ignacio Jáuregui Lobera. Trastornos de la Conducta Alimentaria 16 (2012) 1794-1812. 2012;16:1794–812.
17. Solmi M, Veronese N, Manzato E, Sergi G, Favaro A, Santonastaso P, et al. Oxidative stress and antioxidant levels in patients with anorexia nervosa: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Int J Eat Disord.* 2015;48(7):826–41.
18. Caroleo M, Carbone EA, Greco M, Corigliano DM, Arcidiacono B, Fazia G, et al. Brain-behavior-immune interaction: Serum cytokines and growth factors in patients with eating disorders at extremes of the body mass index (bmi) spectrum. *Nutrients.* 2019;11(9).
19. Elegido A, Gheorghe A, Sepúlveda AR, Andrés P, Díaz-Prieto LE, Graell M, et al. Adipokines, cortisol and cytokine alterations in recent onset anorexia nervosa. A case-control study. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2019;66(9):571–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.02.003>
20. Haluzíková D, Dostálová I, Kaválková P, Roubíček T, Mráz M, Papežová H, et al. Serum concentrations of adipocyte fatty acid binding protein in patients with anorexia nervosa. *Physiol Res.* 2009;58(4):577–81.
21. E. A, G. M, A.M. C, P. M, M. P, N. F, et al. Tumour necrosis factor alpha and oxidative stress as maintaining factors in the evolution of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2012;17(3):e194–9. Available from: <http://www.kurtis.it/ewd/en/%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=366027389>
22. Chang JPC, Su KP. Nutrition and immunology in mental health: Precision medicine and integrative approaches to address unmet clinical needs in psychiatric treatments. *Brain Behav Immun.* 2019;(xxxx).
23. Ménard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. Vol. 42, *Neuropsychopharmacology.* Nature Publishing Group; 2017. p. 62–80.
24. Dalton B, Leppanen J, Campbell IC, Chung R, Breen G, Schmidt U, et al. A longitudinal analysis of cytokines in anorexia nervosa. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2019;(May):0–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.012>

25. Raymond NC, Dysken M, Bettin K, Eckert ED, Crow SJ, Markus K, et al. Cytokine production in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and obesity. *Int J Eat Disord.* 2000;28(3):293–302.
26. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: Normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Vol. 366, Lancet.* 2005. p. 74–85.
27. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Vol. 98, Cytokine. Academic Press;* 2017. p. 51–8.
28. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejos P, Martín-González J, Segura-Egea JJ, Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Vol. 35, Cytokine and Growth Factor Reviews. Elsevier Ltd;* 2017. p. 71–84.
29. Wanby P, Berglund J, Brudin L, Hedberg D, Carlsson M. Increased ferritin levels in patients with anorexia nervosa: impact of weight gain. *Eat Weight Disord.* 2016 Sep 1;21(3):411–7.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecerles a mis tutores el Dr. Andrés Gómez del Barrio y la Dra. Mayte García Unzueta la ayuda prestada, sin la cual, no hubiese sido posible realizar este trabajo. Pese a toda la situación complicada que hemos vivido en los últimos meses, siempre estuvieron ahí atendiendo mis dudas a través de llamadas, correos o reuniones, explicándome todo lo que necesitaba y mostrándome que no estaba solo con esto. Gracias, pues he aprendido muchísimo de muchísimas cosas y ahora, la investigación, no solo ha despertado mi interés, sino que he conseguido entender lo compleja, necesaria y bonita que es.

También me gustaría agradecerse a mí colega el Dr. Francisco Ruiz Guerrero, que ha sido como mi tercer tutor, sin el que tampoco hubiese conseguido haber escrito ni una sola página y por otras tantas cosas que no tienen que ver con este trabajo, pero sí con que yo haya conseguido todo lo que he conseguido este año. Gracias por enseñarme tanto y tan bien.

Por supuesto, también agradecerle a la Universidad de Cantabria el haberme facilitado los medios e instalaciones necesarias que me han ayudado a desarrollar la investigación para poder realizar mi trabajo. Asimismo, agradecer la dedicación y el trabajo de todos los investigadores que han empleado su tiempo, trabajo y esfuerzo en la investigación de los trastornos de la conducta alimentaria. Sin ellos y todo lo que lograron, este trabajo hubiera sido imposible.

Gracias al Dr. Perales, por todo lo que me ha ayudado y enseñado. Nunca olvidaré el día de esa consulta.

Por último y de la manera más especial, quiero dar las gracias a mi familia y a mis amigos, que siempre han confiado en mí, me han apoyado y por los que, sin duda, hoy estoy aquí a punto de graduarme. Sin ustedes nada de lo que he hecho hubiera sido posible. Mil gracias.